

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-148215

(43)Date of publication of application : 25.06.1991

(51)Int.Cl.

A61K 9/00
A61K 9/50
A61K 31/445

(21)Application number : 01-287048

(71)Applicant : NIPPON SHINYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 01.11.1989

(72)Inventor : SUGIYAMA MAKOTO
USHIMARU KOICHI
ANDOU TOMIHITO
NAKAMICHI KOICHI
IZUMI SHIYOUO

(54) LAMINATED FORMULATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain sustained release laminated formulation of flavoxate hydrochloride useful for medical drug having stabilized release of drug, safety and reduced bitterness, etc., in administration by laminating sustained release part and quick release part respectively comprising specific substances.

CONSTITUTION: Two parts composed of a sustained release part comprising three layers of A) flavoxate hydrochloride-containing layer, B) intermediate layer and C) enteric skin substance layer and a quick release part comprising D) flavoxate hydrochloride-containing layer and E) acid-soluble skin substance layer are laminated to afford the aimed formulation. Combination of hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate as the C-layer component and starch as the B-layer component is effective. Mixing weight ratio of flavoxate hydrochloride in the quick release part and in the sustained release part is 1:0.5-4, preferably 1:1-4, especially 1:2.3.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-148215

⑬ Int. Cl.⁵A 61 K 9/00
9/50
31/445

識別記号

ACX

庁内整理番号

D 7624-4C
A 7624-4C
7252-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)6月25日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全9頁)

⑮ 発明の名称 積層製剤

⑯ 特 願 平1-287048

⑰ 出 願 平1(1989)11月1日

⑱ 発 明 者 杉 山 信 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

⑲ 発 明 者 牛 丸 紘 一 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

⑳ 発 明 者 安 藤 富 仁 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

㉑ 発 明 者 中 道 孝 一 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

㉒ 出 願 人 日本新薬株式会社 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

㉓ 代 理 人 弁理士 片岡 宏

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

積 層 製 剤

2. 特許請求の範囲

(1) (a)塩酸フラボキサート含有層、(b)中間層、(c)腸溶性皮膜物質層、の上記(a)~(c)よりなる徐放部分、

(d)塩酸フラボキサート含有層、(e)酸可溶性皮膜物質層、の上記(d)及び(e)よりなる速放部分、

の二つの部分を積層してなることを特徴とする、塩酸フラボキサート徐放性積層製剤。

(2) (b)中間層の成分が澱粉であり、(c)腸溶性皮膜物質層の成分がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートである請求項1の塩酸フラボキサート徐放性積層製剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は、徐放部分の外側に速放部分が形成される積層タイプの塩酸フラボキサート徐放性製剤に関する。

更に詳しくは、胃において速やかに溶出する速放部分と胃では溶出しにくく腸に至って溶出するように放出制御された徐放部分とが一体となっており、経口的に人に投与された場合に当該成分の放出を長時間に渡って持続せしめ、治療効果を有効にするものである。

従って本発明は医薬品の分野において利用される。

【従来の技術】

従来より塩酸フラボキサート製剤に関しては白糖等を施した糖衣錠、あるいはヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の皮膜を施したフィルムコーティング錠、または顆粒が市販され幅広く使用されている。

これらの塩酸フラボキサート製剤は優れた頻尿および残尿感治療効果が得られているが、消化管からの吸収がすみやかでありかつ生物学的半減期が1.2時間と短いことから、薬効持続時間が4~5時間と短く、従って1日3回分服する用法にならざるを得ない状況にある。

このために特にこの種の薬物を服用する対象として老人が多いことを考慮すれば、夜間頻尿による睡眠妨害等の苦痛を伴うことになる。

このような状況から服用後速やかに薬効を発揮し、しかも薬効の持続時間が長い塩酸フラボキサート製剤が要望されているがいまだ有用な製剤の出現を見ていない。

特開昭63-154619号公報には塩酸フラボキサートを含む速放性顆粒とこれに腸溶性皮膜物質を施した顆粒を一定の比率で混合し徐放性製剤とする旨の記載がなされている。

しかしながら本発明者らの詳細な研究によれば、塩酸フラボキサートとほとんどの腸溶性皮膜物質との間には両者の相互作用による皮膜の不溶化現象が認められ、その結果腸溶性皮膜物質が溶解する条件下においても皮膜本来のスムーズな溶解が妨げられ、従って塩酸フラボキサートの放出性に問題を生じることが判明しており、必ずしも満足すべき徐放性製剤とはいえない。

またこのタイプの製剤の欠点として両顆粒の投

与単位における組成割合が一定し難く幅広いバラツキが見られることが公知の事実として挙げられる。

原因は両顆粒の比重、大きさ、表面状態の違い、帯電性の違い等の要因からくる混合操作に難しさがあるものと思われるが、いずれにしても組成割合のバラツキは徐放性製剤の信頼性、有用性を損なう欠陥である。

更に、周知のように塩酸フラボキサートは強い苦味を有していることから、服用時のマスキングについても十分な配慮が必要である。

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは以上のような塩酸フラボキサートに係わる事情に鑑みて、鋭意研究を重ねた結果、塩酸フラボキサートと腸溶性皮膜物質との接触を回避するための特別の膜層及び特定の腸溶性皮膜物質の組成を見出したことにより皮膜物質の不溶化及び薬物の放出性に関する問題を解消したこと、速放部分と徐放部分を一体化することによって組成割合のバラツキに関する問題を解消したこ

と、及び酸可溶性皮膜物質を被覆することによって苦味等のコンプライアンスに関する問題を改善することができ、本発明を完成するに至った。

即ち本発明の目的は上記の塩酸フラボキサートに係わる諸問題を解消し、服用時あるいは服用後のコンプライアンスに関する問題のないしかも安定した治療効果を有する塩酸フラボキサート徐放性製剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

本発明において速放部分とは投与後胃内において速やかに薬物を放出し初期の薬効を呈する部分であり、徐放部分とは胃内では放出せず小腸上部以降の pH に至って薬物を放出し薬効を呈する部分である。

以下に顆粒タイプの剤形を主体に本発明を詳細に説明する。但し本発明はこれらの剤形に限定されるものではない。

本発明の塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得るためには、まず徐放部分を調製する。

徐放部分の調製方法は特に限定されたものでは

なく、従来の押し造粒、破砕造粒、転動造粒等の方法を用いることができるが、最も簡便な例としては、遠心流動型コーティング造粒装置を用い、市販球形顆粒上に塩酸フラボキサートを順次被覆していく方法がある。

具体的には球形顆粒を遠心流動型コーティング造粒装置に投入し、遠心力（ローターの回転により）により回転せしめつつ、同時に造粒機の側壁と回転体との間（スリット）から吹出す空気流により制御された高さまで吹き上げ、その上方に位置するスプレーガンからショ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピリドン、メチルセルロース等の水溶液あるいは有機溶媒溶液を噴霧し、同時に造粒機の上方に位置する粉末導入口より塩酸フラボキサートを含むコーンスターチ、乳糖、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、タルク等の混合粉末を導入して造粒を行う。

続いてこの上に薬物の放出を制御するための腸

溶性皮膜物質を被覆する。

腸溶性皮膜物質としてはセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸アクリル酸エチルコポリマー、メタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマー等が用いられるが、本発明者らはこれらの腸溶性皮膜物質を被覆した顆粒について日局第2液による溶出試験、又は経時的pH変化溶出試験（上野和行、最近の製剤技術とその応用 P.124、医薬ジャーナル社）等を実施した場合に、ほとんどの腸溶性皮膜物質に皮膜の溶解遅延及びそれに伴う薬物の放出遅延が生じ、不溶化物が長時間に渡って残存する現象を見出した。

原因は不明であるが、いずれにせよ放出調節機構の問題は徐放性製剤としての有用性を著しく阻害するものである。

本発明者らはかかる欠陥を改善する方法として、両者の間に一種のバリアーとしての中間層を形成

成分としての澱粉との組合せのみが唯一相互作用に対して有効であることを見出し、本発明を完成させることができた。

中間層を設ける方法は特に限定されるものではないが、遠心流動型コーティング造粒装置中で徐放部造粒顆粒 100重量部に対して 1~100 重量部、好ましくは 5~50重量部を被覆する方法が良い。これ以下では均一な中間層を得ることが難しく従って放出性にバラツキを生じやすく、一方これ以上では中間層形成成分自身の崩壊性の影響が生じるため好ましくない。

中間層に用いる澱粉は特別な目的のない限り単独使用が好ましいが、他の添加物と少量を併用することは可能である。

このようにして中間層を設けた顆粒に対して腸溶性皮膜物質のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを被覆する。その被覆量は徐放部造粒顆粒 100重量部に対して 1~50 重量部、好ましくは 5~20重量部である。これ以下では胃内における対酸性が不十分となり、また

し、徐放部分の放出制御機構を保護することを企図した。

この目的の為に、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース等の水溶性高分子物質、乳糖、マンニトール、ショ糖等の水溶性物質、澱粉、リン酸水素カルシウム等の親水性物質、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等の膨潤性物質、タルク、ステアリン酸マグネシウム、高級脂肪酸、高級アルコール等の滑沢効果及び付着防止目的物質、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等のアルカリ性物質等のそれぞれ性質の異なる添加物と各々の腸溶性皮膜物質との組合せを逐一行い、相互作用について詳細に検討を行った。

その結果、これらの大半に不溶化物の残存及び薬物の放出遅延が認められ、充分な成果が得られなかった中において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートと中間層形成

これ以上では小腸上部以降の pH での溶解が遅くなりバイオアベイラビリティに問題を生じることになる。

なお、腸溶性皮膜物質中には必要に応じてポリエチレングリコール、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、トリアセチン、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル等の可塑剤を添加することができる。

以上までの工程で得られた部分が徐放部分である。

次いでその上に、徐放部分の造粒と同じ要領で塩酸フラボキサートを含むコーンスターチ、乳糖、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、タルク等の混合粉末を被覆し速放部分を形成させる。

最終的に塩酸フラボキサートの苦味をマスクするために、酸可溶性皮膜物質であるポリビニルセタールジエチルアミノアセテートを被覆する。その被覆量は徐放部造粒顆粒 100重量部に対して 1~30重量部、好ましくは 1~15重量部である。こ

れ以下では十分なマスキングとはならず口中で苦味を生じ、またこれ以上では酸性下において速やかな溶解を示しにくく従って初期の薬効が期待できない可能性がある。

更に塩酸フラボキサート製剤を服用する対象に老人が多いことを考慮するならば、無酸症状というものを軽視することはできない。その場合、上記のコーティング量であれば、pH 6 近辺においても日局第 1 液の酸性条件下と大きく変らない速放部分の薬物の放出性を示すことが明らかとなった。

ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートの被覆に関しては、必要に応じてポリエチレングリコール、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、トリアセチン、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル等の可塑剤を添加することができる。

本発明において、速放部分と徐放部分における塩酸フラボキサートの配合比率は、重量比で 1 : 0.5 ~ 4 好ましくは 1 : 1 ~ 4、特に好ましくは 1 : 2.3 である。

【実施例】

以下に実施例、比較例、及び試験例をあげて更に詳しく説明する。

実施例 1

市販球形顆粒（フایت社製、商品名：ノブル 14-20mesh）600g を遠心流動型コーティング造粒装置（フایت社製、商品名：CP-360）に投入し、ヒドロキシプロピルセルロース（以下、HPC という）の 5% 溶液を噴霧しながら、塩酸フラボキサート 560g、コーンスターチ 300g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 70g、タルク 40g の混合物を徐々に添加して造粒した後、引き続きコーンスターチ 320g を中間層として被覆した。乾燥後、500g を流動層コーティング装置（富士産業製、商品名：STREA）に投入し、腸溶性皮膜物質ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（以下、AQOAT-M という）50g、クエン酸トリエチル 10g、タルク 15g を含むエタノール/水混合溶液 1400ml を噴霧し徐放部顆粒を得た。

次いで徐放部顆粒 555g を遠心流動型コーティ

ング装置に投入し、HPC の 5% 溶液を噴霧しながら塩酸フラボキサート 60g、コーンスターチ 45g、タルク 3g の混合物を徐々に添加して速放部分を被覆した。

乾燥後、速放部被覆顆粒 500g を流動層コーティング装置に投入しポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（以下、ABA という）15g、マクロゴール-6000 3.5g、タルク 1.5g を含むエタノール溶液 300ml を噴霧して本発明の塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得た。

比較例 1

乾燥後、速放部被覆顆粒 500g を流動層コーティング装置に投入し、HPC の 5% 溶液を噴霧しながら塩酸フラボキサート 60g、コーンスターチ 45g、タルク 3g の混合物を徐々に添加して速放部分を被覆した。

乾燥後、顆粒 500g について同操作を行い、AQOAT-M を被覆した徐放部顆粒を得た。

次いで徐放部顆粒 500g を遠心流動型コーティング造粒装置に投入し、HPC の 5% 溶液を噴霧しながら塩酸フラボキサート 65g、コーンスターチ 47g、タルク 3g の混合物を徐々に添加して速放部分を被覆した。

乾燥後、速放部被覆顆粒 500g を流動層コーティング装置に投入し、HPC の 5% 溶液を噴霧しながら塩酸フラボキサート 65g、コーンスターチ 47g、タルク 3g の混合物を徐々に添加して速放部分を被覆した。

比較例 1

乾燥後、顆粒 500g について同操作を行い、AQOAT-M を被覆した徐放部顆粒を得た。

乾燥後、顆粒 500g について同操作を行い、AQOAT-M を被覆した徐放部顆粒を得た。

次いで徐放部顆粒 500g を遠心流動型コーティング造粒装置に投入し、HPC の 5% 溶液を噴霧しながら塩酸フラボキサート 65g、コーンスターチ 47g、タルク 3g の混合物を徐々に添加して速放部分を被覆した。

乾燥後、速放部被覆顆粒 500g を流動層コーティング装置に投入し、ABA 15g、マクロゴール 6000 3.5g、タルク 1.5g を含むエタノール溶液 300ml を噴霧して塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得た。

比較例 2

比較例 1 における腸溶性皮膜物質 AQQAT-M の代わりに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (以下 HP-55 という) を用いて同様の操作を行い、塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得た。

比較例 3

比較例 1 における腸溶性皮膜物質 AQQAT-M の代わりに、メタアクリル酸アクリル酸エチルコポリマー (以下 MFAcEtL300-55 という) を用いて同様の操作を行い、塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得た。

比較例 4

比較例 1 における腸溶性皮膜物質 AQQAT-M の代わりに、メタアクリル酸メタアクリル酸メチルコ

ポリマー (以下 MFAcEtL-100 という) を用いて同様の操作を行い、塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得た。

比較例 5

比較例 1 における腸溶性皮膜物質 AQQAT-M の代わりに、カルボキシメチルエチルセルロース (以下 CMBC という) を用いて同様の操作を行い、塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得た。

比較例 6

中間層の成分の比較試験として、実施例 1 における中間層の成分であるコーンスターチの代りに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを徐放部造粒顆粒に対して重量比で 10% 量被覆して塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得た。

比較例 7

中間層の成分の比較試験として、実施例 1 における中間層の成分であるコーンスターチの代りに低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、徐放部造粒顆粒に対して重量比で 20% 量被覆して塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得た。

比較例 8

中間層の成分の比較試験として、実施例 1 における中間層の成分であるコーンスターチの代りに乳糖を、徐放部造粒顆粒に対して重量比で 20% 量被覆して塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得た。

比較例 9

実施例 1 における腸溶性皮膜物質 AQQAT-M の代わりに、HP-55 を用いて同様の操作を行い、塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得た。

比較例 10

中間層の成分の比較試験として、比較例 9 における中間層の成分であるコーンスターチの代りにヒドロキシプロピルメチルセルロースを徐放部造粒顆粒に対して重量比で 10% 量被覆して塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得た。

比較例 11

中間層の成分の比較試験として、比較例 9 における中間層の成分であるコーンスターチの代りに低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、徐放

部造粒顆粒に対して重量比で 20% 量被覆して塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得た。

比較例 12

中間層の成分の比較試験として、比較例 9 における中間層の成分であるコーンスターチの代りに乳糖を、徐放部造粒顆粒に対して重量比で 20% 量被覆して塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を得た。

試験例 1

実施例 1 及び比較例 1～5 で得られた顆粒について日局第 1 液及び第 2 液による溶出試験を行った。試験方法は塩酸フラボキサート 400mg 相当量の顆粒を第 1 液で 2 時間行った後、試料を第 2 液に移し、引続き 3 時間の試験を行った。各時間でサンプリングを行い、吸光度法によって溶出量を求めた。液量は 900ml とし、パドル法 (100rpm) を用いた。

図 1 に示したように何れの顆粒も第 1 液においては速やかな放出が認められ、速放部分の薬物量 30% を 2 時間に渡って維持している。しかしなが

ら第2液においてはかなり様子が異なっており、徐放部上に直接腸溶性皮膜物質を被覆した顆粒が緩慢な放出を示すのに対して、中間層形成成分であるコーンスターチを被覆した顆粒では明らかに速やかな放出が認められる。

表1には溶出試験中の顆粒の状況を示した。

表1

	5分後	30分	60分	120分	180分
例1	変化なし	一部カケラ状	一部カケラ状	ほとんどカケラ状	カケラ状で残存
例2	顆粒同士の付着あり	同左 数個の塊	同左 ゴム状	同左 浮遊	上層に浮遊残存
例3	顆粒同士の付着あり	同左 数個の塊	同左 浮遊 ゴム状	同左 浮遊	上層に浮遊残存
例4	変化なし	同左	同左 一部カケラ状	同左 一部カケラ状	カケラ状で残存
例5	変化なし	同左	同左 一部カケラ状	ほとんどカケラ状	カケラ状で残存

〔中間層を被覆しない顆粒の日局第2液における状況。例1～5は、比較例1～5を意味する。〕

徐放部上に直接腸溶性皮膜物質を被覆した顆粒

では皮膜によって第2液における状況がそれぞれ異なり、AODAT-M、CMBC、 α -D-グルコサール-100が顆粒のまま、又は一部の顆粒が破壊されたカケラ状で長時間に渡って残存するタイプであるのに対して、HP-55、 α -D-グルコサール-300-55では、第2液に移して数分後より顆粒同士の付着凝集が起り、この付着凝集体が長時間浮遊状態で残存する状況が見受けられた。

また表2に各々の腸溶性皮膜物質について3例ずつの溶出試験結果を示した。

付着凝集を起こすタイプのものは当然のことながら放出性に大きなバラツキが見られる。

以上の溶出試験の結果より、塩酸フラボキサートと腸溶性皮膜物質間の不溶化現象に係わる問題を解消するためには中間層を設けることが有効であることが判明した。

表2

	中間層の有無	30分	60分
実施例1	あり	88.3 \pm 5.3	92.0 \pm 4.7
比較例1	なし	58.3 \pm 8.6	62.1 \pm 6.7
比較例2	なし	60.1 \pm 20.3	66.4 \pm 21.3
比較例3	なし	63.6 \pm 21.6	68.5 \pm 18.0
比較例4	なし	48.3 \pm 7.2	51.4 \pm 8.8
比較例5	なし	55.2 \pm 8.5	60.2 \pm 7.2
比較例9	あり	63.5 \pm 13.5	68.2 \pm 15.6

	120分	180分
実施例1	96.3 \pm 4.1	99.2 \pm 1.9
比較例1	66.7 \pm 5.3	76.3 \pm 6.6
比較例2	70.7 \pm 18.6	73.4 \pm 17.3
比較例3	73.5 \pm 16.8	76.2 \pm 14.6
比較例4	60.3 \pm 6.6	66.5 \pm 5.3
比較例5	64.5 \pm 7.8	70.8 \pm 7.1
比較例9	73.2 \pm 17.5	77.8 \pm 14.2

〔中間層の有無と日局第2液中での放出性 (n=3) を表す。単位 (%) 平均値 \pm 標準偏差〕

試験例2

実施例1、比較例6、7、8、9、10、11、12で得られた顆粒について試験例1と同様の方法で溶出試験を実施し、中間層形成成分及び腸溶性皮膜物質の効果の比較を行った。

図2及び図3に示したように第2液に移行した後の薬物の放出性においては、コーンスターチを用いた顆粒が最も速やかな放出を示したのに対してヒドロキシプロピルメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖を用いた顆粒では、中間層を被覆しない顆粒に比べれば若干の改善は見られたが(図1参照)、依然として塩酸フラボキサートと腸溶性皮膜物質との間の相互作用による不溶化物が認められ、それに伴って緩慢な薬物の放出性を示すものであった。

また、同図から明らかなように腸溶性皮膜物質としてはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートが優れていることが判明した。

これらの結果より、塩酸フラボキサートと腸溶

性皮膜物質との間の相互作用による皮膜物質の不溶化及び薬物の放出性に関する問題を改善するためには、徐放部上に澱粉を必須成分とした中間層を被覆し、これに腸溶性皮膜物質であるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネートを被覆する方法が最も有効であることが判った。

試験例3

実施例1で得られた本発明の塩酸フラボキサート徐放性積層製剤を、健康成人に下記の試験条件に従って服用せしめ、塩酸フラボキサートの主代謝物である3-メチルフラボン-8-カルボン酸の尿中排泄量を測定し、徐放性製剤の評価を行った。

〔試験条件〕

5名の男子健康成人を被験者とし、絶食時（試験開始12時間前より試験当日の朝食）及び軽食後の2条件下に水100mlと共に服用し、予め設定した採尿スケジュールに従って24時間まで採取した。両試験は1週間以上の休薬期間をおいて実施した。

服用量は、それぞれ塩酸フラボキサート徐放性

積層製剤約1.3g（塩酸フラボキサートとして400mg含有）を1日1回、対照としてブラダロン錠1錠（日本新薬社製、塩酸フラボキサートとして1錠に200mg含有）を1日1回とした。

〔試験結果〕

試験結果を表3及び図4にそれぞれ示した。

（以下次頁）

表3 ヒト投与時における尿中排泄量に係わるパラメーター

	用量	E _{max} (mg/hr)
① ブラダロン錠（絶食）	200mg	30.3 ± 4.5
② 徐放性積層顆粒（絶食）	400mg	31.3 ± 7.5
③ 徐放性積層顆粒（非絶食）	400mg	38.9 ± 8.9

	T _{max} (hr)	E _{10hr}	EBA (%)
①	1.2 ± 0.5	80.1 ± 7.4	100.0
②	3.6 ± 0.5	133.8 ± 21.9	83.9
③	4.6 ± 0.5	172.0 ± 12.1	107.4

	MRT (hr)	VRT (hr ²)
①	2.4 ± 0.2	4.1 ± 0.7
②	3.9 ± 0.3	5.0 ± 0.4
③	4.6 ± 0.7	5.0 ± 0.6

[E_{max} : 最高尿中排泄速度
T_{max} : 最高尿中排泄速度到達時間
E_{10hr} : 10時間までの尿中排泄量
EBA : バイオアベイラビリティ
MRT : 平均滞留時間
VRT : 体内滞留時間の分散]

本発明の塩酸フラボキサート徐放性積層製剤は対照である錠剤と比較してバイオアベイラビリティの低下を伴うことなく、徐放性製剤の指標となるべき最高尿中排泄速度到達時間の明らかなる遅延、及び平均滞留時間における大幅な延長（絶食時においては約1.6倍、非絶食時においては約2倍）が認められており、徐放性製剤として充分なる有用性を備えているものと言える。

加えて最高尿中排泄速度が通常用量（200mg）と同程度を示すことから、本発明の塩酸フラボキサート徐放性積層製剤は体内における安全性についても優れているものである。

〔発明の効果〕

本発明の塩酸フラボキサート徐放性積層製剤は、塩酸フラボキサートと腸溶性皮膜物質との相互作用による皮膜物質の不溶化及び薬物の放出性に関する問題を改善するために中間層の成分である澱粉と腸溶性皮膜物質であるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネートとを必須成分として用いることにより、安定した薬物の放

出を保証せしめ、徐放性製剤としての有用性を有意に高めた。

また速放部分と徐放部分を積層型として一体化することによって、従来の混合タイプに較べて安定した速放部分と徐放部分の薬物組成割合を持つ製剤を提供することを可能とし、更に苦味を改善するために酸可溶性皮膜物質によるマスキング層を設けたことの結果、当薬物が所持している服用時のコンプライアンスに関する問題をも改善することができた。

なお、本発明の塩酸フラボキサート徐放性積層製剤は成人1人あたり1回 0.5~3 g (塩酸フラボキサートとして 400mg) を朝、晩1日2回服用するものである。

4、図面の簡単な説明

図1は、実施例1及び比較例1、2、3、4、5で得られた各々の腸溶性皮膜物質からなる顆粒の中間層の有無に関する溶出試験結果を示す。

図2、図3は異なる中間層の成分を用いて実施例1、比較例6、7、8、9、10、11、12で得ら

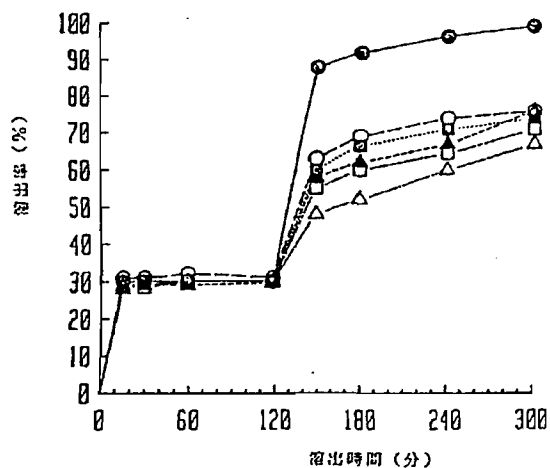
れた顆粒の溶出試験結果を示す。

図4は試験例3における本発明の製剤及び従来の製剤であるブラダロン錠投与後の3-メチルフラボン- β -カルボン酸尿中排泄速度曲線を示す。

出願人 日本新薬株式会社

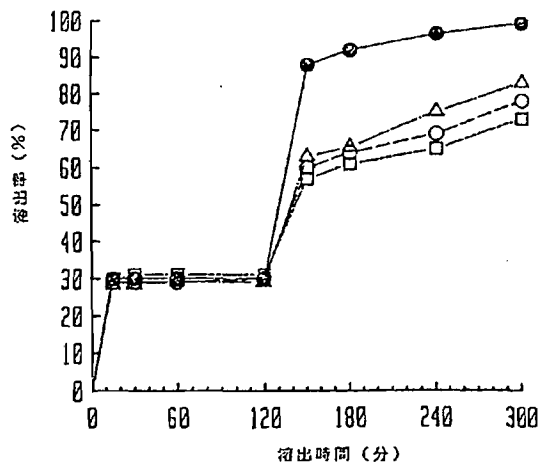
代理人 弁理士 片岡 宏

図1

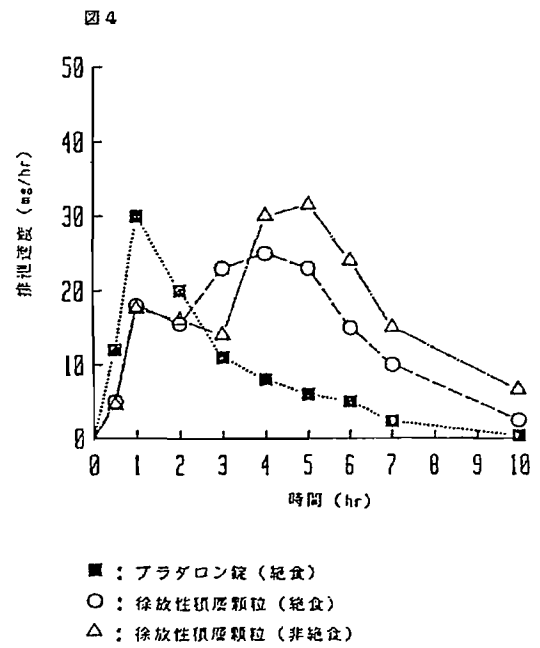
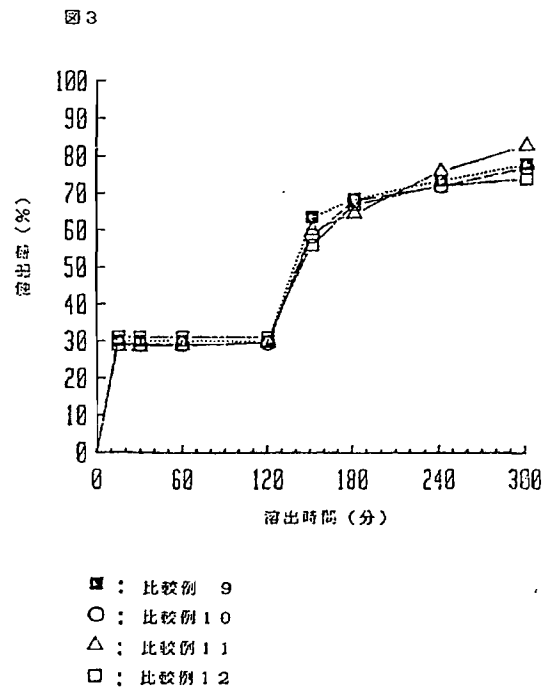


- : 実施例1
- ▲ : 比較例1
- : 比較例2
- : 比較例3
- △ : 比較例4
- : 比較例5

図2



- : 実施例1
- : 比較例6
- △ : 比較例7
- : 比較例8



第1頁の続き

⑦発明者 泉

正 悟

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内